

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Nika Benjak

Epilepsija i trudnoća

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Nika Benjak

Epilepsija i trudnoća

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za neurologiju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Željke Petelin Gadže i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017.

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

CPA- complex partial attacks

CT- computed tomography

EEG- elektroencefalogram

EKG- elektrokardiogram

EPA- elementary partial attacks

EURAP- The European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy

FVS- Fetal Valproat Syndrome

hCG- humani korionski gonadotropin

ILAE- International League Against Epilepsy

MESS- The Multicentre Study of Early Epilepsy

NAAPR- North American AED Pregnancy Registry

PET- pozitronska emisijska tomografija

SPECT- single photon emission tomography

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD-EPILEPSIJA	1
1.1. UVOD I DEFINICIJA	1
1.2. EPIDEMIOLOGIJA.....	1
1.3. ETIOLOGIJA EPILEPSIJE.....	2
1.4. PATOFIZIOLOGIJA EPILEPTIČNIH NAPADAJA.....	2
1.5. KLASIFIKACIJA EPILEPTIČKIH NAPADAJA.....	3
1.5.1. PARCIJALNI EPILEPTIČNI NAPADAJI.....	3
1.5.2. GENERALIZIRANI EPILEPTIČNI NAPADAJI	5
1.5.3. PROMJENE U KLASIFIKACIJI EPILEPTIČNIH NAPADAJA	5
1.6. DIJAGNOZA EPILEPSIJE	6
1.7. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA EPILEPSIJE	7
1.8. LIJEČENJE EPILEPSIJE	8
2. FIZIOLOŠKE PROMJENE U TRUDNOĆI	12
2.1. FIZIOLOŠKE PROMJENE VITALNIH ORGANA	12
2.1.1. PRILAGODBA HEMATOPOETSKEG SUSTAVA	12
2.1.2. PRILAGODBA KARDIOCIRKULACIJSKEG SUSTAVA.....	13
2.1.3. PRILAGODBA BUBREŽNE FUNKCIJE	13
2.1.4. PRILAGODBA DIŠNE FUNKCIJE	14
2.1.5. MUČNINA I POVRAĆANJE.....	14
2.2. OSNOVNE METABOLIČKE PRILAGODBE	14
3. LIJEČENJE EPILEPSIJE U TRUDNOĆI	15

3.1. UVOD	15
3.1.2. FARMAKOKINETIKA ANTIEPILEPTIKA U TRUDNOĆI.....	15
3.2. KONTROLA UČESTALOSTI EPILEPTIČNIH NAPADAJA TIJEKOM TRUDNOĆE	16
3.2.1 PROMJENE DOZA ANTIEPILEPTIKA TIJEKOM TRUDNOĆE	17
3.3. POLITERAPIJA U TRUDNOĆI	18
3.4. IZBOR ANTIEPILEPTIKA U TRUDNOĆI U ODNOSU NA UČESTALOST MALFORMACIJA.....	18
3.4.1 VAŽNOST PRENATALNE DIJAGNOSTIKE U DIJAGNOSTICIRANJU MALFORMACIJA	20
3.4.2. PRIMJENA FOLNE KISELINE U TRUDNOĆI	20
3.5. PRIMJENA VITAMINA K U TRUDNOĆI	21
3.6. OPSTRETIČKE KOMPLIKACIJE TRUDNICA SA EPILEPSIJOM	22
3.6.1. EPILEPSIJA- INDIKACIJA ZA CARSKI REZ?.....	22
3.7. EPILEPTIČNI NAPADAJ U TRUDNOĆI I PORODU	23
3.8. PERINATALNE KOMPLIKACIJE NOVOROĐENČETA ČIJE MAJKE BOLUJU OD EPILEPSIJE	23
3.9. DOJENJE MAJKI NA ANTIEPILEPTIČNOJ TERAPIJI.....	24
4. ZAKLJUČAK	25
5. LITERATURA	26
6. ZAHVALE	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
7. ŽIVOTOPIS	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

SAŽETAK

Epilepsija i trudnoća

Nika Benjak

Iako je epilepsija danas jedna od najčešćih neuroloških bolesti, i dalje predstavlja značajan medicinski i javnozdravstveni problem, posebice u specifičnih skupina bolesnika kao što su trudnice. Trudnoća je sama po sebi razdoblje u kojem se mijenja i fiziologija i psihologija žene. Kad se tome pridruži teška bolest, jasno je koliko je zahtjevno održavati bolest pod kontrolom te istovremeno ne štetiti samoj ženi i djetetu. Trudnice sa epilepsijom svrstavamo u rizične skupine te zbog tog zahtijevaju pojačan nadzor tijekom tog razdoblja, i od ginekologa i epileptologa. Unaprijed planirana trudnoća, odgovarajuća terapija koja se tijekom trudnoće nipošto ne smije prekidati te učestale kontrole, trebale bi rezultirati urednom trudnoćom i porođajem, bez ikakvih komplikacija. Glavni cilj antiepileptične terapije u trudnica je postići ravnotežu između potpune kontrole epileptičnih napadaja sa minimalnom dozom lijeka te potencijalnih teratogenih učinaka antiepileptičnih lijekova. Trudnicama sa epilepsijom treba naglasiti da u velikom postotku trudnoća prolazi uredno, a učestalost kongenitalnih malformacija ovisi o tipu, dozi i broju antiepileptika. Valproati bi se zbog svog teratogenog potencijala svakako trebali izbjegavati, a preporučuju se lamotrigin, karbamazepin, levetiracetam te okskarbazepin zbog svog minimalnog učinka na plod. Preporučeno je tijekom trudnoće uzimati folnu kiselinu kako bi se prevenirao nastanak defekata neuralne cijevi te u zadnjem mjesecu trudnoće vitamin K zbog sprječavanja neonatalne hemoragije nakon porođaja. Dojenje se svakako preporučuje zbog svih pozitivnih učinaka na majku i dijete sa praćenjem serumskih koncentracija lijekova u djeteta ako je to potrebno.

Ključne riječi: epilepsija, trudnoća, antiepileptični lijekovi, teratogenost

SUMMARY

Epilepsy and pregnancy

Nika Benjak

Although epilepsy is one of the most common neurological diseases today, it still represents a significant medical and public health issue, especially in specific groups of patients such as pregnant women. Pregnancy, itself, is a period in which women's physiology and psychology changes. When pregnancy is accompanied by a severe disease, it is unambiguous how difficult it is to keep the disease under control and not harm the woman nor her child at the same time. Pregnant women with epilepsy are a high-risk group and because of this, they require constant monitoring during pregnancy, both from gynecologists and epileptologists. Pre-planned pregnancy, receiving appropriate therapy during pregnancy and regular frequent medical examinations should result in a normal pregnancy and birth without any complications. The main goal of anti-epileptic therapy in pregnant women is to achieve a balance between complete control of epileptic seizures with minimal dosage of the drug and potential teratogenic effects of anti-epileptic drugs (AEDs). It should be stressed to pregnant women that a high percentage of pregnancies are considered to be normal and do not have complications whereas the frequency of congenital malformations depends on the type, dosage and number of anti-epileptics. Valproates should be avoided because of its teratogenic potential. Lamotrigine, carbamazepine, levetiracetam and oxcarbazepine are recommended due to their minimal effect on the fetus. Taking folic acid is highly recommended during pregnancy in order to prevent the formation of neural tube defects and in the last month of pregnancy vitamin K should be taken to prevent neonatal hemorrhage after delivery. Breastfeeding is also highly recommended considering the fact that it results in various positive effects on the mother and the child but monitoring serum concentrations of the drugs in the child is sometimes necessary.

Key words: epilepsy, pregnancy, antiepileptic drugs, teratogenicity

1. UVOD-EPILEPSIJA

1.1. Uvod i definicija

Epilepsija je jedna od najčešćih i najstarijih neuroloških bolesti. Karakterizirana je paroksizmalnim, sinkronim te ekcesivnim kortikalnim neuralnim izbijanjem koje je u početku ograničeno, a kasnije može prijeći u difuzan oblik. Osim što predstavlja ozbiljan medicinski problem, na čovjeka ostavlja posljedice i u socijalnom pogledu s obzirom da su takve osobe kroz povijest bile stigmatizirane i smatrane opsjednutima.¹ Multifaktorska je bolest koja se očituje raznim manifestacijama i oblicima epilepsije.

1.2. Epidemiologija

Da je veliki javnozdravstveni problem, govore nam podaci Europske deklaracije o epilepsiji iz 2011. godine prema kojoj u svijetu od epilepsije boluje 65 milijuna ljudi, u Europi šest milijuna, a u Republici Hrvatskoj je trenutno oboljelo oko 40 000 osoba.²

Rizik da će osoba tijekom svojeg života razviti epilepsiju iznosi 3-5%, a najizrazitije je u dojenačkoj dobi te periodu oko puberteta da bi se kasnije incidencija ponovno povećala u starijoj životnoj dobi, iza 65.godine života. Smatra se da 50% slučajeva epilepsije počinje u dojenačkoj ili adolescentnoj dobi, a ostalih 50% u starijim populacijama.³ Svakako je bitno napomenuti incidenciju izolirane epileptičke atake koja iznosi 20 na 100 000 stanovnika, a podrazumijeva epileptični napadaj koji se dogodio jedanput i na temelju kojeg se ne može jasno postaviti dijagnoza epilepsije.⁴ Incidencija epilepsije iznosi 24-53 na 100 000 osoba godine.⁵

1.3. Etiologija epilepsije

Epilepsija je multifaktorska bolest čime je otežano jasno definirati uzrok epilepsije. Mnogobrojni su uvjeti u kojima dolazi do ekscitativnog izbijanja kortikalnih neurona, a najjasniji su uzroci u djece koja su rođena sa određenim neurološkim deficitom i u starijih gdje se najčešće povezuje sa cerebrovaskularnim bolestima.² Ostale uzroke možemo podijeliti u nasljedne poremećaje, prenatalna oštećenja mozga (razvojna, infektivna, vaskularna), perinatalna oštećenja mozga (porođajne traume, anoksija), postnatalna oštećenja mozga (hiperpireksija, trauma glave, infekcije), hipertermije, traumatske ozljede glave, intrakranijalne neoplazme, moždani udar, toksični i metabolički uzroci, idiopatski uzroci.⁴ Identificirani su također mogući uzroci epilepsije kao alkoholizam, droge, migrena sa austom, depresija, suicidalnost, hipertenzija koji čak povećavaju rizik za razvoj epilepsije više od nekih poznatih, klasičnih uzroka.^{6, 7, 8, 9}

1.4. Patofiziologija epileptičnih napadaja

Epilepsija je stanje abnormalne hiperekscitabilnosti neurona koji paroksizmalno izbijaju u određenim dijelovima mozga što se klinički očituje napadajem. U određenim patološkim stanjima, svaka osoba može doživjeti epileptični napadaj, ali epilepsija podrazumijeva trajnu promjenu mozga u kojoj, pod određenim patološkim ili nepatološkim okolnostima, pojačano podražljivi neuroni generiraju napadaj. Proces kojim mozak postaje sklon generirati epileptične napadaje se zove epileptogeneza.¹⁰ Točan uzrok prevelike osjetljivosti mozga nije poznat, no zna se da su neka područja mozga osjetljivija na iznenadna neuralna izbijanja kao što su hipokampus, entorinalni korteks i amigdala, to jest područje medijalnog temporalnog režnja ili takozvano mezijalno područje.⁴ Epileptičkim fokusom nazivamo lokalizirano područje korteksa koje je ishodište epileptičkih napadaja. Ono ne zahvaća samo jedan neuron koji nije dovoljno velik ni jak da rezultira takvim poremećajem, nego je zahvaćena cijela neuronska mreža

mozga uključujući talamus te druge subkortikalne strukture mozga poput diencefalona i retikularne formacije. Ovisno o tome je li zahvaćeno ograničeno područje mozga (fokalni ili parcijalni napadaj) ili se promjena dogodila bilateralno u talamusu kao abnormalan odgovor na podražaj ili rezultat abnormalne inervacije iz subkortikalnih struktura (generalizirani poremećaj), razlikovat će se i klinička slika epileptičkog napadaja.⁴

1.5. Klasifikacija epileptičkih napadaja¹

U današnje vrijeme i dalje je u uporabi klasifikacija ILAE (engl. International League Against Epilepsy) iz 1985. iako su predložene mnogobrojne promjene.¹ Prema toj klasifikaciji razlikujemo parcijalne, generalizirane i sekundarno generalizirane žarišne napadaje. Parcijalni napadaji su napadaji koji imaju fokus u određenoj regiji mozga, a dijelimo ih ovisno o tome je li simptomatologija jednostavna sa očuvanom svijesti (EPA- engl. elementary partial attacks) ili je kompleksna sa poremećenom svijesti (CPA- engl. complex partial attacks). Generaliziranim napadajima nazivamo napadaje gdje se javljaju difuzna neuronska izbijanja sa poremećenom svijesću, a manifestiraju se konvulzivnom ili nekonvulzivnom simptomatologijom. Sekundarno generalizirani žarišni napadaji imaju elemente sjećanja u početnom dijelu napadaja.⁴

1.5.1. Parcijalni epileptični napadaji⁴

Parcijalne epileptične napadaje dijelimo u jednostavne i kompleksne. Glavna razlika između njih je u očuvanju svijesti. Svijest prilikom napadaja je prisutna kod jednostavnih parcijalnih epileptičnih napadaja dok je u kompleksnih narušena uz postojanje amnezije o napadaju. Manifestacija jednostavnih parcijalnih napadaja ovisi o tome koje područje mozga je zahvaćeno. Ako je epileptički fokus u precentralnoj vijuzi frontalnog režnja za koju se zna da je područje motorike, simptomi će biti dominantno motorički u smislu nagle pojave

kloničkih grčeva mišića udova, lica ili ždrijela suprotne polovice tijela. Napadaj, čiji je fokus smješten u postcentralnoj vijuzi parijetalnog režnja, manifestira se osjetnim simptomima kao što su parestezije ili disestezije. Zahvaćanjem projekcija koje se od moždane kore šire prema autonomnom živčanom sustavu, javit će se simptomi naglog napadaja crvenila ili bljedoće, znojenja, povraćanja, piloerekcije ili inkontinencije. Psihički simptomi kao što su dismnestički simptomi (*déjà vu*, *jamais vu*) ukazuju na fokus u medijalnom i temporalnom lobusu; kognitivni poremećaji (poremećaj aktualnog vremena, derealizacija, depersonalizacija) specifični su za fokus u hipokampusu, a afektivni poremećaji (strah, depresija, euforija) za područje amigdale. Zahvaćanjem vidne kore mogu se javiti halucinacije.

Kod kompleksnih napadaja razlikujemo napadaje s temporalnim i ekstratemporalnim ishodištem. 50-70% svih napadaja čine napadaji sa fokusom u temporalnom dijelu mozga. Unutar napadaja s temporalnim ishodištem razlikujemo napadaje s mezijalnim ishodištem i lateralnim ishodištem. Osim što je u kompleksnih epileptičkih napadaja narušena svijest, važno je napomenuti da ti napadaji počinju u većini slučajeva aurom koja traje vrlo kratko, a dominiraju simptomi ovisno o tome koji dio mozga je zahvaćen. Na auru se, nastavlja pseudoapsans, razdoblje u kojem bolesnik ne razgovara, ne odgovara i kasnije se toga ne sjeća. Uz auru i pseudoapsans se javljaju i automatizmi koje definiramo kao stereotipne kretnje koje su nesvrhovite, a dijele se u orolimentarne (mljackanje, žvakanje), gesturalne (gužvanje, svlačenje, bizarne kretnje), ambulatorne (mahnito hodanje, agitiranost). Prema navedenom, glavne razlike kompleksnih parcijalnih napadaja sa mezijalnim i lateralnim temporalnim ishodištem su u auri koja je kod lateralnog temporalnog fokusa tipična sa strukturiranim halucinacijama i iluzijama, a u mezijalnom tipu mogu biti praćene različitim senzacijama (visceralnim, gustatornim, dismnestičkim, kognitivnim). Automatizmi su kod lateralnog ishodišta napadaja unilateralni, izraženiji su motorički simptomi, svijest je duže očuvana, a sekundarna generalizacija je češća.

1.5.2. Generalizirani epileptični napadaji⁴

Generalizirani epileptični napadaji možemo podijeliti u nekoliko skupina: absence (atipičan i tipičan), generalizirani kloničko-tonički napadaj, tonički napadaji, klonički napadaji, mioklonizmi te atoničko-astatički napadaji. Najdramatičnije prezentacije su generalizirani kloničko-tonički napadaji, poznati i kao grand mal napadaji koji se jave iznenadno, bez aure, sa gubitkom svijesti, padom na tlo, toničkom kontrakcijom mišića trupa praćeno snažnim krikom i snažnom sekrecijom iz traheobronhalnog stabla. Iza toničkih napadaja slijede klonički grčevi. Trajanje grand mal napadaja je od trideset sekundi do tri minute. Bolesnik se napadaja ne sjeća, a prilikom napadaja može doći do ugriza jezika ili uriniranja i defekacije.

1.5.3. Promjene u klasifikaciji epileptičnih napadaja

2010. godine ILAE je predložila reviziju klasifikacije epileptičkih napadaja te je uvela novu terminologiju i naglasila da se termin idiopatska zamjenjuje sa terminom genetska s obzirom na nova saznanja i dostignuća u kojima se uspjelo locirati gene na određenim kromosomima odgovornim za nastanak epilepsije. Simptomatska epilepsija se klasificira kao strukturalna ili metabolička čime se naglašava točan uzrok što bi vodilo boljem terapijskom uspjehu, a kriptogenom se naziva epilepsija kojoj je uzrok nepoznat, bilo da se radi o neprepoznatom uzroku ili neodređenom defektu gena.¹¹

2017. ILAE je predstavila novu klasifikaciju epileptičnih napadaja. Bazirana je na prvotnoj klasifikaciji iz 1981. godine, a revidiranoj 2010. godine. Smatra se da još postoji nedovoljno znanstveno potkrijepljenih podataka da bi se napravila kvalitetna klasifikacija tako da je nova klasifikacija bazirana na praktičnim razmatranjima, uključujući i kliničke manifestacije napadaja te dosadašnja saznanja i pokušaje klasificiranja na temelju anatomskih i EEG karakteristika napadaja. Glavne uvedene promjene su: (1) parcijalni napadaji postaju fokalni,

(2) svijest je glavni čimbenik koji klasificira fokalne napadaje, (3) izbačeni su pojmovi kao što su diskognitivni i psihički napadaj, jednostavni i složeni parcijalni napadaji te sekundarno generalizirani, (4) u nove tipove fokalnih napadaja ubrajaju se automatizmi, hiperkinetski poremećaj, simptomi koji uključuju autonomni i kognitivni sustav, emotivno uzrokovani napadaj te takozvani "behavior arrest" u kojem se osoba ukoči u cijelom sa nemogućnošću pomaka, (5) atonički i klonički napadaji, mioklonizmi i tonički napadaji mogu biti uzrokovani i generalizirano i fokalno, (6) pojam fokalni s prelaskom u bilateralni toničko-klonički napadaj zamjenjuje naziv sekundarno generalizirani napadaj, (7) uvedeno je nekoliko novih generaliziranih tipova, (8) obratiti pozornost na napadaje nepoznate etiologije koji bi se na temelju značajki napadaji mogli klasificirati u pojedine tipove epileptičnih napadaja. Smatra se da će nova klasifikacija pomoći i pacijentima i njihovim obiteljima da lakše opišu i razumiju bolest, znanstvenici će bolje razumjeti mehanizam nastanka pojedinih napadaja, omogućit će se bolja komunikacija kliničara diljem svijeta te će se lijekovi za epilepsiju moći razvrstati prema tipu napadaja kod pojedinih pacijenata.¹²

1.6. Dijagnoza epilepsije

U dijagnostici je najbitnije razlučiti je li se napadaj očitovao kao rezultat sustavne bolesti koja je izlječiva ili je riječ o disfunkciji centralnog živčanog sustava. Otkrivanjem uzroka koji je prethodio napadaju moći će se usmjeriti na određeni terapijski cilj te tako postići i bolji terapijski uspjeh.¹³ Dijagnoza epilepsije se postavlja najčešće na temelju heteroamnestičkih podataka koji ukazuju na pojedini tip epileptičkih napadaja, na temelju anamnestičkih podataka o postojanju perioda prije samog napadaja koji je prethodio gubitku svijesti, no kojeg je bolesnik sjeća i uvijek je istog karaktera. Takvo razdoblje se naziva aurom. U korist dijagnozi idu i podaci o postojanju glavobolje i smušenosti nakon napadaja.⁴ Dijagnoza se ne može postaviti na temelju samo jednog napadaja nego je bitno naglasiti da se moraju dogoditi barem dva

napadaja koja nisu provocirana vanjskim čimbenicima, a razmak između ta dva napadaja mora biti duži od 24 sata. Uz određene kliničke karakteristike pojedinih napadaja, bilo oni parcijalni ili generalizirani, nužan je nalaz elektroencefalografije, kontinuirano video-EEG poligrafsko snimanje te magnetska rezonancija mozga. Što se tiče nalaza elektroencefalografije, nužni su nalazi interiktalnog EEG-a (nalaz između napadaja) te iktalni EEG (nalaz u napadaju). Ovisno o tipu epilepsije kao i o terapijskom odgovoru pacijenta, mogu se ordinirati i ostali dijagnostički postupci poput SPECT-a (engl. Single photo emission computed tomography, PET-a (pozitronska emisijska tomografija), CT-a s kontrastom, neuropsihološko testiranje, angiografija te invazivno EEG nadziranje.⁴

1.7. Diferencijalna dijagnoza epilepsije¹⁴

Postoji niz stanja i bolesti koje se mogu pogrešno protumačiti kao epileptični napadaj, ali isto tako i lako razlučiti samo na temelju dobro uzete anamneze ili heteroanamneze te kliničkog pregleda. Osim toga, u nekim stanjima su od velike koristi EKG i EEG. Bitno je prije svega dobro definirati dijagnozu koja je dovela do određene kliničke slike, svakako u svakom sumnjivom trenutku posumnjati na epileptični napadaj, ali misliti i na druge moguće dijagnoze. Neke od dijagnoza koje se mogu krivo interpretirati su svaka koja može prouzročiti gubitak svijesti ili uzrokovati neke nevoljne pokrete. Tome slična navedena stanja su sinkopa, panična ataka, psihogeni nekonvulzivni napadaji, dugi QT sindrom, ADHD, bazilarna migrena, TIA, migrena s aurom, diskinezije, narkolepsija, otolitička kriza u Meniereovoj bolesti, toksična i metabolička stanja kao što su delirium tremens, alkoholizam, hipoglikemija, feokromocitom, bjesnoća, tetanus.

1.8. Liječenje epilepsije

Iako je prošlo više od 20 godina intenzivnog razvoja novih antiepileptika koji su uspjeli smanjiti učestalost nuspojava i interakcija starih antiepileptika, i dalje perzistiraju glavni problemi neodgovarajućeg antiepileptičkog terapijskog uspjeha. Konvencionalni antiepileptici nemaju širok spektar djelovanja, a ograničeni su i brojnim nuspojavama koje uzrokuju, ali se odlikuju vrlo dobrom učinkovitošću.² Novi lijekovi značajno su pridonijeli liječenju epilepsije u smislu smanjenog broja nuspojava i interakcija sa drugim antiepilepticima te drugim lijekovima, ali nisu razriješili i dalje visok postotak farmakorezistentnih pacijenata (20-30%)¹⁵ kao ni mogućnost prevencije razvoja epilepsije u pacijenata sa povišenim rizikom razvoja epilepsije, na primjer kod traumatske ozljede glave ili nakon preboljelog cerebrovaskularnog incidenta. Velik problem predstavljaju i kontrola epilepsije u pacijenata sa progresivnom priležećom bolesti i posljedično tome sve težim i težim napadajima epilepsije.¹⁶ Smatra se da epileptogeneza kao proces počinje puno ranije nego li se epilepsija očituje napadajem i da antiepileptični lijekovi služe samo kao pomoć u kontroli simptoma, to jest sprječavaju da do napadaja uopće i dođe, ali glavni cilj današnjih unaprjeđenja antiepileptičnih lijekova bi trebao biti fokus da se zaustavi ili modificira sam taj proces epileptogeneze kojim bi se trajno zaustavila daljnja progresija epilepsije.^{17, 18}

Česte su i dileme kada započeti sa antiepileptičnom terapijom. Prema velikoj MESS studiji, (engl. The Multicentre Study of Early Epilepsy and Single Seizures) primjena antiepileptičnih lijekova nakon prvog epileptičnog napadaja smanjuje rizik pojave drugog napadaja u odnosu na neliječenje ili odgođeno liječenje. Osim toga reducirano je vrijeme postizanja remisije te se povisuje vremenski period do pojave drugog napadaja ili prve epizode pojave klonično-toničkog generaliziranog napadaja. Prema rezultatima istraživanja to se osobito odnosi na pacijente koji imaju visok rizik za ponovnu pojavu epilepsije, dok se kod niskorizičnih takav terapijskih pristup nije pokazao značajno učinkovitim.¹⁹ ILAE u to uključuje bolesnike s jednim neprovociranim epileptičnim napadajem,

ali s vjerojatnošću javljanja ponovnih napadaja jednako općem riziku koji iznosi 60% i više te bolesnike sa dva neprovocirana napadaja u razmaku duljem od 24 sata.²⁰ Ako dijagnoza epilepsije nije sigurna, preporuka je ne početi sa antiepileptičnom terapijom sve dok se ne poduzmu svi potrebni dijagnostički postupci koji bi dijagnozu potvrdili ili opovrgnuli, a preporuča se i metoda “gledaj i čekaj”.²¹ Kada se odluči na početak provođenje antiepileptične terapije, novi izazov je koji antiepileptik odabrati. Idealno bi svaki antiepileptik trebao postići u optimalnoj dozi potpunu kontrolu napadaja, sa minimalnim nuspojavama, dobrom tolerancijom na lijek, ali isto tako biti jednostavan pacijentu za korištenje u smislu da se uzima jedanput do dva puta dnevno i bez potrebe za mjerenjem koncentracije antiepileptika u serumu.²¹ Monoterapija u svakom slučaju ima prednost ispred kombinacije antiepileptika ili politerapije. Monoterapijom se kontrola napadaja postigne u više od 50% napadaja, u 15-20% kontrola se postigne dodatkom još jednog ili dva antiepileptika dok u 20-30% bolesnika se ne može nikakvom farmakoterapijom postići kontrola kliničkih manifestacija pa se takvi bolesnici definiraju kao farmakorezistentni.² Prema ILAE kriterijima u farmakorezistentnu epilepsiju pripadaju bolesnici u kojih najmanje dva odabrana antiepileptika, bilo u monoterapiji ili u dvojnoj terapiji, kroz godinu dana nisu doveli do remisije bolesti.²² Kod uvođenja lijeka uvijek treba odvagovati koristi i rizike određenih antiepileptika te pitati se koliko je opravdano koristiti antiepileptik koji postigne dobar učinak, ali naruši kvalitetu života pacijenta. Isto tako u obzir treba uzeti komorbiditete bolesnika, određene skupine pacijenata sa promijenjenom farmakokinetikom kao što je starija populacija, djeca i trudnice te svakom pacijentu pristupiti individualno.² Antiepileptike dijelimo u dvije skupine i to prema godini kada su se pojavili. Starim antiepilepticima pripadaju: fenobarbiton, metilfenobarbiton, fenitoin, acetazolamid, primidon, etosuksimid, sultiam, karbamazepin, valproat, klonazepam, klobazam i piracetam. Novim antiepilepticima pripadaju vigabatrin, lamotrigin, gabapentin, felbamat, topiramat, tiagabin, fosfofenitoin, okskarbazepin, levetiracetam, pregabalin, zonisamid, rufinamid, stiripentol, lakozamid, eslikarbazepin-acetat, retigabin, perampamel. Osim podjele na stare i nove, možemo ih podijeliti i u četiri generacije od kojih u prvu generaciju pripadaju fenobarbiton,

metilfenobarbiton i primidon, u drugu generaciju klobazam, fenitoin i sultiam, u treću generaciju etosuksimid i valproat, a četvrtu čine novi antiepileptici kao što su lamotrigin, topiramat, gabapentin, vigabatrin, levetiracetam, okskarbazepin, tiagabin, zonisamid, pregabalin, lakozamid, rufinamid, eslikarbazepin-acetat i retigabin.² Antiepileptici djeluju na dva načina, ili jačaju učinak inhibicijskog neurotransmitera ili selektivno blokiraju akcijske potencijale koji generiraju napadaj.²³ Što se tiče liječenja svih oblika generaliziranih napadaja, indicirani su valproati u ukupnim dnevnim dozama od 500 do 3000 mg. Drugi izbor su topiramat, klonazepam, klobazam, okskarbazepin, fenitoin, metilfenobarbiton, primidon i lamotrigin. Kod idiopatskih toničko-kloničnih napadaja kao monoterapija se može koristiti lamotrigin (50-300 mg na dan). Lijek izbora atoničnih napadaja su valproat, rufinamid ili levetiracetam. Kod terapije absence-a koriste se valproat (300-1500 mg na dan) ili etosuksimid (500-1000 mg na dan). Mioklone napadaje liječimo valproatima ili klonazepamom (1-6 mg na dan). Prvi izbor liječenja parcijalnih napadaja su karbamazepin (400 do 1200 mg na dan), okskarbazepin u dozi 600 do 1800 mg na dan, fenitoin 200 do 400 mg na dan, sultiam 200 do 600 mg na dan, klobazam 20 do 40 mg na dan i lakozamid od 100 do 400 mg na dan.^{23,24} U slučaju nedovoljne monoterapije u kontroli epileptičnih napadaja, moguće su dvije opcije, supstitucija lijeka nekim drugim antiepileptikom ili kombinacija antiepileptika gdje se postojećoj terapiji dodaje još jedan novi antiepileptik.^{21,25} Prema provedenim studijama, nema dokaza koja opcija je bolja.^{26,27} Smatra se da liječnici radije koriste opciju dodavanja još jednog antiepileptika postojećoj monoterapiji u strahu da izbjegnu pojavu epileptičnih napadaja nakon prekida postojećeg antiepileptika.²¹ Poželjnim u politerapiji se smatraju kombinacije valproata sa etosuksimidom, karbamazepinom, lamotriginom, topiramatom i gabapentinom te kombinacija karbamazepina sa valproatom, lamotriginom, gabapentinom ili metilfenobarbitonom.^{23,24} Nakon dugogodišnjeg liječenja mnogi se pacijenti, koji više nemaju napadaje, pitaju mogu li prestati sa primjenom antiepileptičke terapije. Odluku bi trebalo donijeti na temelju provedenih istraživanja koja govore o tome da je čak duplo povećan rizik povratka epileptičnih napadaja nakon prestanka uzimanja terapije u odnosu na nastavak terapije. Posebice su

ugrožene osobe starije od 16 godina, pacijenti koji uzimaju više od jednog lijeka, povijest bolesti sa generaliziranim kloničko-toničkim napadajem ili sa mioklonim napadajem ili imaju abnormalan EEG u prethodnoj godini.²⁸ Prema revidiranoj ILAE definiciji "epilepsija se smatra da je izliječena u pojedinaca koji su ili imali epileptični sindrom specifičan za određenu životnu dob koju su sada prošli, ili su bez epileptičnih napadaja posljednjih 10 godina i bez antiepileptične terapije najmanje posljednjih 5 godina".²⁰ Kod pacijenata u kojih se razmatra ukidanje terapije, ne preporučuje se odmah ukidanje trenutne doze nego tek postupno smanjivanje trenutne doze sve do potpunog ukidanja.²

2. FIZIOLOŠKE PROMJENE U TRUDNOĆI

Trudnoća je stanje u kojem se odvijaju određene anatomske i fiziološke promjene s ciljem da se fetusu omogući dovoljno nutrijenata i potrebnih tvari za neometan rast i razvoj.²⁹ Sve te promjene su reverzibilne i prolaze nakon trudnoće bez posljedica, a posljedica su prilagodbe majčinih organa na rast djeteta ili promjena endokrinog sustava.³⁰

2.1. FIZIOLOŠKE PROMJENE VITALNIH ORGANA

2.1.1. Prilagodba hematopoetskog sustava

Najvažnija prilagodba hematopoetskog sustava je povećanje volumena cirkulirajuće krvi kao posljedica povećanja volumena plazme i to za 45 do 50%. Počinje 6. tjedna trudnoće da bi dostiglo vrhunac u 34. tjednu. Povećani krvni volumen omogućuje punjenje krvnih žila i uteroplacentarnog pretoka kao i primjereni krvotok u interviloznom prostoru. Drugi važan razlog povećanju volumena krvi je da bi se umanjio gubitak krvi prilikom porođaja koji tijekom normalnog porođaja iznosi 500mL, a tijekom carskog reza 1000mL. Volumen eritrocita se također povećava no u nesrazmjeru je sa povećanjem volumena plazme tako da je rezultat toga relativan pad hematokrita te smanjenje koncentracije bjelancevina u krvi. Vrijednosti hemoglobina su uvijek niže u normalnoj trudnoći. Zbog porasta volumena eritrocita, povećavaju se i potrebe za željezom, posebice u drugoj polovici trudnoće tako da treba imati na umu nadoknadu željeza zbog prevencije slabokrvnosti s obzirom da rezervne količine nisu dostatne da bi nadoknadile potrebe u trudnoći. Hemodilucija uzrokuje pad titra protutijela čime se smanjuje učinkovitost leukocita. Broj leukocita se povećava u porođaju i babinju, kao i vrijednosti C-reaktivnog proteina.³¹

Trudnoća je također i stanje koje se u smislu koagubilnosti krvi definira kao hiperkoagubilno, za pripremu na hemostazu uslijed porođaja. Rastu vrijednosti fibrinogena preko 50% te vrijednosti VIII, IX, X koagulacijskog čimbenika, a smanjuju se aktivnosti fibrinolize.²⁹

2.1.2. Prilagodba kardiocirkulacijskog sustava

Promjene vezane uz kardiogeni sustav povezane su sa povećanjem volumena cirkulirajuće krvi te prisutnosti viška estrogena, progesterona i vazoaktivnih prostaglandina. Uočene se sljedeće promjene: histološki hipertrofija miokarda, povećanje srčane frekvencije za 10-15 otkucaja i udarnog volumena za 20-40%²⁹ te neznatno povećana kontraktilnost miokarda. U trudnoći se u sklopu auskultacijskog nalaza čuje tipičan sistolički šum, a može se čuti i pocijepani I. i II. ton nad pulmonalnim i trikuspidalnim ušćima.³⁰

2.1.3. Prilagodba bubrežne funkcije

U sklopu trudnoće raste glomerularna filtracija i to za 40-65%, no istovremeno pada vaskularna rezistencija u aferentnoj i eferentnoj renalnoj arterioli tako da se tlak stabilizira i ne razvije se glomerularna hipertenzija. Kako raste glomerularna filtracija, tako padaju vrijednosti kreatinina i ureje u serumu. Kao posljedica povećanog cirkulirajućeg volumena, učinaka progesterona, mehaničkog utjecaja rastućeg uterusa, dolazi i do strukturnih promjena bubrega i uretera u smislu dilatacije bubrežnih čašica i mokraćovoda tako da fiziološku hidronefrozu vidimo u 80% trudnica.²⁹

2.1.4. Prilagodba dišne funkcije

Kao posljedica učinke progesterona na centar za disanje javi se ubrzanje ventilacije i povećanje inspiracijskog volumena. Uz to se javlja i snižen difuzijski kapacitet što je ostalo neobjašnjeno. Osigurana je i alkalozna čime je olakšana difuzija ugljikova dioksida kroz posteljicu.²⁹

2.1.5. Mučnina i povraćanje

Mučnina i povraćanje se javljaju u 50-90% trudnoća.³¹ Točan mehanizam zašto se pojavljuju se ne zna, no povezuje se sa prisutnosti progesterona, humanog korionskog gonadotropina (hCG) te estrogena. Pik hCG-a najveći je krajem prvog tromjesečja kad su navedene tegobe najizraženije. Smatra se da veliku ulogu ima i tireotropni hormon koji je slične građe kao i hCG tako da mogu ući u križnu reakciju pri čemu hCG može stimulirati štitnjaču.³² Ostali predloženi etiološki čimbenici su infekcija *Helicobacter pylori*, psihološki uzroci, imunološki faktori.³³

2.2. OSNOVNE METABOLIČKE PRILAGODBE

Trudnoća se smatra anaboličkim stanjem u kojem raste uzimanje hrane (dodatnih 300 kalorija na dan), gomila se 3,5 kilograma masti te 900 grama bjelancevina, a za svo vrijeme trajanja trudnoće se iskoristi oko 80 000 kalorija. Zahvaljujući tome, djetetu se osigurava rast i razvoj, a majci održavanje novonastale homeostaze kao i stvaranje rezervi za napor koji će se uložiti u sam porođaj i laktaciju. U drugom tromjesečju kreće iskorištavanje masti koja se pohranjivala u najizrazitoj fazi anabolizma te se povećava rezistencija na inzulin što je rezultat humanog placentarnog laktogena i progesterona.³⁰

3. LIJEČENJE EPILEPSIJE U TRUDNOĆI

3.1. Uvod

Kao što je već spomenuto, trudnoća je stanje u kojem prevladavaju brojne promjene koje mijenjaju kako fiziologiju, tako i psihologiju žene. Sve te fiziološke promjene mijenjaju i farmakokinetiku antiepileptika koje trudnice koriste u liječenju svoje bolesti, a to može rezultirati u smanjenju koncentracije pojedinih antiepileptika te povećanom učestalošću epileptičnih napadaja.³⁴ Liječenje epilepsije u trudnica i dalje je tema brojnih rasprava s obzirom da je teško izabrati odgovarajući antiepileptik koji bi zadovoljio kontrolu epilepsije uslijed trudnoće, ali isto tako imao minimalan ili nikakav štetni učinak na fetus.³⁵ Svaka se trudnoća u žene sa epilepsijom mora unaprijed kontrolirati uzimajući u obzir i antiepileptike koji su se koristili prije i u vrijeme začeća.³⁶ Planiranje i kontrola epileptologa i ginekologa su nužne kao i medikamentno liječenje tijekom trudnoće da se reduciraju fetalna i maternalna smrt uslijed napadaja u trudnoći, ali isto tako i da se ima na umu kakve su posljedice intrauterine izloženosti pojedinim dozama antiepileptika.³⁴ Preporuke su primijeniti antiepileptik u monoterapiji koji bi bio odgovarajuće doze da kontrolira napadaje u smislu da do napadaja niti ne dođe te da ima najmanje dokazana teratogena svojstva.²

3.1.2. Farmakokinetika antiepileptika u trudnoći

U svakoj pojedinoj fazi prolaska lijeka kroz organizam možemo naići na moguće čimbenike koji će utjecati na primijenjeni lijek u trudnice. S obzirom na povećanje volumena tijela i krvi, smanjenog vezanja na proteine u plazmi, naići ćemo na promjene u apsorpciji i distribuciji lijeka, promjene u metabolizmu lijeka (u trudnica je ukupno povećan metabolizam, zatim klirens putem jetre uslijed povećanog protoka krvi, indukcija CYP-enzima i UGT-a (uridil glukoronil

transferaza) i povećanje razine estrogena) te promjene u ekskreciji gdje je povećan klirens putem bubrega.³⁵ Zbog sveg navedenog, znamo da se smanjuje koncentracija onih antiepileptika koji se eliminiraju glukuronidacijom kao što su lamotrigin i okskarbazepin te onih koji se eliminiraju bubrezima kao što je levetiracetam.

3.2. Kontrola učestalosti epileptičnih napadaja tijekom trudnoće

Točan uzrok povećane učestalosti u nekih žena za vrijeme trudnoće i dalje se smatra nepoznatim. Činjenica je da promijenjena farmakokinetika lijeka igra u tome veliku ulogu, ali smatra se da je riječ o multifaktorskom zbivanju gdje se kao mogući faktori navode između ostalog i deprivacija spavanja, stres, psihološke i hormonalne promjene. Najboljim prediktorom učestalosti napadaja u trudnoći smatra se frekvencija napadaja godinu dana prije samog začeća.³⁴ U kohortnom istraživanju provedenom na 3806 trudnoća u 3451 žena, u kojem su se pratila četiri lijeka, karbamazepin, lamotrigin, fenobarbiton i valproat, dvije trećine žena u trudnoći je bilo bez zabilježenog napadaja i to u najvećem postotku u žena koje su koristile valproate (75%), zatim u onih sa terapijom fenobarbitonom (73.4%), karbamazepinom (67.3%), a u najmanjem postotku u terapiji lamotriginom (58.2%). Od preostale trećine trudnih žena koja su imale napadaje, 15.2% je imalo generalizirane kloničko-toničke napadaje, a 18.2% nekonvulzivne napadaje. Više od 70% ispitanica u toj kohorti je imalo nepromijenjenu frekvenciju napadaja, 12% je imalo reduciranu učestalost, a u 15.8% se učestalost napadaja u trudnoći povećala i to pretežito u drugom i trećem trimestru trudnoće. Pogoršanje učestalosti napadaja uslijedilo je češće u monoterapiji lamotriginom.³⁶ Povećana učestalost napadaja se objašnjava povećanom frekvencijom napadaja godinu dana prije začeća, u žena sa lokaliziranim ishodištem i u trudnica sa politerapijom.³⁷

3.2.1 Promjene doza antiepileptika tijekom trudnoće

Vezano uz spomenute farmakokinetičke promjene u trudnoći, većini antiepileptika pada koncentracija u krvi za vrijeme trudnoće što bi moglo rezultirati smanjenom kontrolom napadaja pa je vrlo važno monitorirati njihove koncentracije u tom razdoblju te na vrijeme reagirati da bi se doze prilagodile onima prije začeća. Redukcija koncentracija većih od 35% mogla bi rezultirati povećanom učestalosti napadaja u nekih žena.³⁷ Svakoj trudnici treba pristupiti individualno imajući na umu povijest bolesti te žene, učestalost napadaja tijekom života, antiepileptike koje je uzimala, njihove doze i učinkovitost.³⁴ Što se tiče novijih antiepileptika kao što su lamotrigin, levetiracetam i okskarbazepin, dokazano je u nekoliko studija da se njihov klirens u trudnoći povećava što rezultira smanjenom koncentracijom u plazmi. Klirens lamotrigina se u trećem trimestru povećava i do 94% u odnosu na doze koje su zabilježene u žena koje nisu trudne te je nađen podatak da ako koncentracija lamotrigina padne u drugom trimestru ispod 65%, to može provocirati napadaje.³⁸ Isto tako je uočeno da su promjene u koncentraciji lamotrigina tijekom trudnoće u jedne te iste žene različite u različitim trudnoćama te žene i da se ne može voditi iskustvom prethodne trudnoće što se tiče kontrole bolesti.³⁷ Što se tiče levetiracetama, njegov klirens se također povećava u trećem trimestru što vodi koncentracijama 60% nižima od onih žena koje nisu trudne.³⁹ Okskarbazepin pokazuje smanjenu koncentraciju u plazmi tijekom trudnoće što se povezuje sa povećanom eliminacijom metabolita tog lijeka i to s napredovanjem trudnoće.⁴⁰ Studija, koju je proveo Nacionalni registar za antiepileptične lijekove i trudnoću (EURAP), izvijestila je da je 58.5% pacijenata koji su dobivali okskarbazepin u terapiji imali napadaje tijekom trudnoće ili porođaja. Što se tiče starijih antiepileptika kao što su valproat, fenitoin i fenobarbiton i kod njih je zabilježen pad koncentracije i to poglavito u prvom trimestru i to za između 39% (valproat) i 60% (fenitoin i fenobarbiton).⁴¹

Zbog navedenog, izuzetno je važno mjeriti koncentracije antiepileptika tijekom trudnoće da bi se prevenirali napadaji koji bi naštetili i djetetu i majci. Posebno

se to odnosi na lamotrigin i levetiracetam koji imaju visoki klirens i posljedično nisku koncentraciju, a danas se najviše koriste u razvijenim dijelovima svijeta kao izbor terapije u trudnica.³⁸ Kontrole se vrše u svakom tromjesečju trudnoće te u slučaju recidiva napadaja. Koncentracije antiepileptika počinju padati nakon 10. tjedna trudnoće, a najniže koncentracije nađene su prije porođaja.²

3.3. Politerapija u trudnoći

Preporučuje se izbjegavati politerapiju tijekom trudnoće zbog brojnih štetnih posljedica na dijete kao što su veće incidencije spontanih pobačaja, mrtvorođenja, perinatalne smrti, neonatalnog krvarenja, smanjene porođajne mase, malformacija, usporenog psihomotornog razvoja.² Politerapiji se pristupa uglavnom u trudnoćama u kojima se tijekom trudnoće pojavio napadaj uslijed slabe kontrole bolesti te u trudnoćama u kojima se u monoterapiji koristio lamotrigin što je vjerojatno povezano sa njegovim povećanim klirensom i smanjenom koncentracijom tijekom trudnoće.³⁸

3.4. Izbor antiepileptika u trudnoći u odnosu na učestalost malformacija

Malformacije se definiraju kao strukturalne abnormalnosti koje su od medicinskog, kozmetičkog i funkcionalnog značaja, a javljaju se kao posljedica grešaka ili utjecaja štetnih čimbenika za vrijeme organogeneze u prvom trimestru trudnoće.³⁵ Dijele se na „major“ malformacije kao što su srčane malformacije, malformacije gastrointestinalnog sustava, središnjeg živčanog sustava i urogenitalnog sustava te „minor“ malformacije kao malformacije usana, nepca, ždrijela i razne dismorfizme.⁴² U općoj populaciji učestalost malformacija iznosi 2-4%, a u žena koje imaju epilepsiju taj postotak raste na 4-8%, čak i do 15% ovisno o pridružujućim čimbenicima kao što su izbor antiepileptika, doza antiepileptika, politerapija, istodobno prisutna šećerna bolest i visoka tjelesna masa trudnice.² Brojne studije su provedene na temu

učinka i štetnosti antiepileptika na dijete. Prema EURAP-u, NAAPR-u (North American Antiepileptic Drug Pregnancy Register) i prema Registru za epilepsiju i trudnoću Ujedinjenog Kraljevstva, koji su procjenjivali rizik za pojavu malformaciju djeteta od 12.tjedna rođenja (NAAPR), 12.mjeseca rođenja (EURAP) i 3 mjeseca nakon rođenja (Registar Ujedinjenog Kraljevstva), utvrđeno je da je valproat povezan sa najvišom stopom malformacija te od svih antiepileptika ima najveći teratogeni potencijal. Slijede ga fenitoin i topiramat, a najmanju stopu malformacija uzrokuju lamotrigin i levetiracetam. Dva su važna otkrića koja su slijedila ove studije. Prvo je vezi sa valproatom za kojeg je dokazano da je učinak na plod u uskoj povezanosti sa dozama koje se primjenjuju što se opisuje u NAAPR-u (Valproat>1500mg/dan uzrokuje malformacije u više od 25% slučajeva, a doze <1500mg na dan 10%). Drugo otkriće sugerira da viša doza antiepileptika koja se primjenjivala na početku začeća je izravno povezana sa višom učestalosti pojave malformacije u djeteta.³⁴ Važnost otkrića povezanih sa teratogenim potencijalom valproata je u tome što je to jedan od najčešće primjenjivanih antiepileptika, posebice kod generaliziranih kloničko-toničkih napadaja, te to što se pokazao kao lijek koji ostvaruje jako dobru kontrolu napadaja i u žena koje nisu trudne, ali i u trudnica s obzirom da se njegova koncentracija smanjuje najmanje tijekom trudnoće za razliku od ostalih antiepileptika. No s obzirom na visok postotak malformacija koje uzrokuje, nastoji ga se izbjegavati u trudnoći. U vezi s time pojavio se i termin FVS ili Fetal Valproat Syndrome koji sugerira izloženost fetusa valproatu u prvom tromjesječju trudnoće, a glavni problem je u tome što valproat prolazi placentu i pojavljuje se u krvi fetusa u većoj koncentraciji nego u krvi majke. Simptomi povezani sa izloženošću valproatu tijekom trudnoće su smanjena tjelesna masa u 10% novorođenčeta, hipotonija, napadaji i iritabilnosti koji se javljaju unutar 48h od porođaja. Ostale malformacije koje se javljaju povezane sa monoterapijom valproatom su facijalne dismorfije, spina bifida, atrijski septalni defekt, rascjep usana i nepca, hipospadija, polidaktilija, malformacije genitourinarnog trakta.⁴³ Zbog toga su danas preporuke EURAP-a da se radije koriste antiepileptici koji u određenim koncentracijama sprječavaju napadaj, a istovremeno u najmanjem postotku uzrokuju malformacije djeteta. Primjeri

takvih antiepileptika su lamotrigin u dozi manjoj od 300 mg na dan te karbamazepin u dozi manjoj od 400 miligrama na dan.⁴⁴

3.4.1 Važnost prenatalne dijagnostike u dijagnosticiranju malformacija⁴⁵

Praćenje trudnice sa epilepsijom se ne razlikuje od praćenja trudnoća koje nisu opterećene bolestima, ali zbog same narave bolesti, potrebni su češći ginekološki i ultrazvučni pregledi te monitoring koncentracije antiepileptika u krvi. Specifičnosti koje se provode u trudnica sa epilepsijom uključuju mjerenje serumskih koncentracija alfa-fetoproteina i acetilkolinesteraze te karcinoembrionalnog antigena u razdoblju između 15. i 18. tjedna trudnoće uz ultrazvučne preglede u tri navrata: prvi između 10. i 14. tjedna, drugi između 18. i 22. tjedna te treći između 30. i 34. tjedna trudnoće. To se smatra dovoljnim za eventualnu detekciju major malformacija. U određenih pacijentica koje su pod rizikom za veću učestalost malformacija u trudnoći, potrebno je nakon 16. tjedna trudnoće učiniti dvostruki i trostruki test. Riječ je o testovima koji omogućuju usporedbu dobi pacijentice, ultrazvučnih mjera fetusa te nekih parametara u krvi trudnice kao što su nekonjugirani estriol i slobodni beta-humani korionski gonadotropin kod dvostrukog probira, a uz alfa-fetoprotein kod trostrukog probira. Ako svi ti testovi ne isključuju moguće malformacije u djeteta, preporučuje se učiniti amniocentezu, invazivnu dijagnostiku koja se radi nakon 16. tjedna trudnoće. Nova neinvazivna dijagnostička procedura koja omogućuje otkrivanje trisomije ploda u trudnice nakon 10. tjedna trudnoće je NIFTY test (noninvasive fetal trisomy) temeljen na uzimanju majčine venske krvi te analizi DNK ploda iz uzete majčine krvi.⁴⁶

3.4.2. Primjena folne kiseline u trudnoći

Budući da je otkriveno da je nedostatan unos folne kiseline tijekom trudnoće povezan sa učestalom pojavom defekata neuralne cijevi u općoj populaciji, preporučuje se uzimati folnu kiselinu u obliku suplemenata u dozama od 0.36

do 4 mg da bi se umanjio rizik pojave defekta neuralne cijevi za 60 do 86%.⁴⁷ Što se tiče primjene folne kiseline u trudnoći, također se preporučuje doza od minimalno 0.4 mg na dan prije samog začeća te tijekom same trudnoće.⁴⁸ Optimalna doza nije utvrđena. Neka istraživanja povezuju uzimanje folne kiseline u dozama od 5 mg na dan prije začeća sa izostankom malformacija u djece majki koje boluju od epilepsije za razliku od onih koje prekonceptijski nisu uzimale nadomjestke folne kiseline.⁴⁹ Jedino nije pronađeno dovoljno dokaza kojima bi se utvrdilo da folna kiselina reducira rizik nastanka defekata neuralne cijevi uzrokovanih valproatima.⁵⁰ Osim što reducira nastanak defekata neuralne cijevi, ima i povoljan ishod u trudnoći sa smanjenjem spontanijih pobačaja, eklampsije, ostalih razvojnih malformacija i perinatalne smrti. Doza koja se preporučuje je između 1-5 mg na dan.³⁴ Uz uzimanje nadomjestaka, poželjno je i jesti hranu bogatu folnom kiselinom kao što su jetra, tamnozeleno povrće, govedinu, teletinu, kruh od cjelovitih žitarica i žitarice. Žene koje imaju u anamnezi prethodne trudnoće dijete sa defektom neuralne cijevi, trebale bi uzimati deset puta veće količine folne kiseline.⁵¹

3.5. Primjena vitamina K u trudnoći

Vitamin K sudjeluje u procesu zgrušavanja krvi na način da stabilizira faktore zgrušavanja krvi koji su o njemu ovisni kao što su faktori II, VII, IX i X. Ako dođe do deficita vitamina K, nastupit će krvarenje. U neonatusa se očituje krvarenjem unutar 24 sata od rođenja uz produženo protrombinsko i parcijalno tromboplastinsko vrijeme dok je koagulogram majke uredan. Razlog tome se pripisuje PIVKI (Protein Induced by Vitamin K Absence), povišenom prekursoru protrombinu koji je nađen u majki koje boluju od epilepsije i uzimale su antiepileptičnu terapiju te tome što antiepileptici inhibiraju transport vitamina K kroz placentu pa se u fetusa javlja manjak vitamina K koji bi sudjelovao u procesu zgrušavanja krvi. Prema tome se preporučuje majkama, koje boluju od epilepsije i na antiepileptičnoj su terapiji induktorima jetrenih enzima, da zadnjih mjesec dana trudnoće koriste suplemente vitamina K u obliku dražeja od 10 mg

ili kao 1mL otopinu jednom dnevno. Kada se dijete rodi, odmah mu se treba intramuskularno injicirati 1mg vitamina K ili dati peroralno 2mg.²³ Iako postoje studije koje nisu našle značajne razlike u žena na antiepileptičnoj terapiji te zdravih trudnica što se tiče povezanosti učestalijeg neonatalnog krvarenja i ne uzimanja vitamina K u zadnjem trimestru trudnoće⁵², današnje preporuke su da se vitamin K uzima u žena koje koriste antiepileptike koji su induktori jetrenih enzima.²³

3.6. Opstretičke komplikacije trudnica sa epilepsijom

Trudnice koje boluju od epilepsije pod povećanim su rizikom za razvoj brojnih komplikacija tijekom trudnoće. U rizike uključujemo maternalnu smrt, višu incidenciju carskih rezova, preeklampsiju, napadaje tijekom preeklampsije, teško postporođajno krvarenje, rađanje prematurusa, korioamnionitis, duži boravak u bolnici.⁵³ U većini slučajeva će trudnoća ipak proći u terminu, prirodnim putem i bez komplikacija. 1-2% žena imaju kloničko-toničko napadaje prilikom porođaja. Ako se procijeni da je trudnica pod visokim rizikom za razvoj napadaja tijekom poroda, preporučuje se klobazam peroralno u dozama od 10 do 20 mg uz strogo nadziranje ženinih vitalnih parametara kao i nadziranje fetusa kardiotokografijom.⁵⁴

3.6.1. Epilepsija- indikacija za carski rez?

Carski rez je kirurški zahvat prilikom kojeg se otvaraju prednja trbušnja stijenka i maternica s ciljem vađenja djeteta iz maternice. Danas je jedna od najčešćih operacija u žena diljem svijeta sa uočavanjem progresivnog porasta.⁵⁵ Postoje brojne apsolutne, relativne i proširene indikacije za carski rez, ali epilepsija ne pripada u nijednu od tih skupina. Što se tiče učestalosti carskog reza u žena sa epilepsijom, dobiveni su brojni rezultati u različitim studijama te je zaključeno da je to posljedica povećanog izvođenja carskog reza u pojedinim zemljama svijeta

bilo u zdravoj populaciji⁵⁶ ili u korelaciji sa kroničnim bolestima⁵⁷. Učestalost izvođenja carskog reza u trudnica sa epilepsijom je povišena te se to povezuje sa epileptičnim napadajem ili sa smanjenom kooperabilnošću žena za vrijeme porođaja. Epilepsija, osim u tim slučajevima, nije indikacija za carski rez.⁵⁸ Preporuke su svakako vaginalni porođaj, uz bolju edukaciju žene te profesionalna edukacija liječnika opstretičara.⁵⁹

3.7. Epileptični napadaj u trudnoći i porodu

Ako se pojavi jedan epileptični napadaj u trudnoći, uglavnom nije potrebna farmakološka intervencija. Prilikom napadaja trudnicu treba zaštititi od mogućeg fizičkog ozljeđivanja te pričekati da napadaj završi. Upotreba diazepama za brzo prekidanje napadaja se smatra nepotrebnim u ovakvim situacijama gdje napadaji traju kraće, uglavnom jednu do tri minute. Nakon takve epizode napadaja, najbitnije je naći uzrok tome i po mogućnosti ga ukloniti. Uzroci mogu biti metabolički (hipoglikemija, intoksikacija, elektrolitni disbalans, insuficijencija bubrežne funkcije), bolesti središnjeg živčanog sustava, pad koncentracije antiepileptika, vanjski uzroci (fotosenzitivnost, deprivacija spavanja, pušenje), eklampsija. U slučaju epileptičnog statusa koji se definira kao generalizirani kloničko-tonički napadaj koji traje dulje od 5 minuta ili kao serija napadaja dulje od 5 minuta, nužna je intravenska primjena diazepama od 10 mg te kontinuirano praćenje vitalnih parametara majke i djeteta. Nakon zbrinjavanja majke i djeteta, otkrivanja uzroka, odlučuje se o daljnjoj modifikacije trenutne antiepileptične terapije.⁶⁰

3.8. Perinatalne komplikacije novorođenčeta čije majke boluju od epilepsije

Novorođenčad majki oboljelih od epilepsije, pod povećanim su rizikom za razvojem perinatalnih komplikacija kao što su mala porođajna težina, nizak

Apgar test te mikrocefalija. Niska porođajna težina je bila najviše povezana sa primjenom valproata te karbamazepina. Najviši postotak mikrocefalije nađen je dojenčadi izloženim in utero karbamazepinima te valproatima. Fenitoin i valproat se povezuju sa niskim Apgar rezultatom u prvoj minuti (manje od 7).⁶¹

3.9. Dojenje majki na antiepileptičnoj terapiji

Dojenje se zbog svih svojih pozitivnih strana preporučuje i kod žena na antiepileptičnoj terapiji. Osim što pruža djetetu dovoljnu količinu hranjivih tvari i energije, ima i zaštitna svojstva zbog sadržanih imunoglobulina te omogućuje zbližavanje djeteta i majke i tako osigurava važnu i jaku emotivnu povezanost. Zbog straha od prijelaza lijeka u majčino mlijeko, mnoge se žene ustručavaju od dojenja, ali i ovdje, kao i kod izbora antiepileptične terapije u trudnoći, treba razmotriti prednosti i nedostatke. Koncentracija lijeka u mlijeku ovisi o koncentraciji lijeka u majčinoj plazmi, omjeru lijeka u plazmi i mlijeku, vezanju lijeka za proteine plazme, njihovoj topljivosti u lipidima, količini mlijeka koje novorođenče pojede te o farmakokinetici lijeka u djetetu.³⁴ Do sada nisu nađeni štetni učinci dojenja majki na antiepileptičnoj terapiji iako neki lijekovi, zbog svoje visoke liposolubilnosti, mogu biti u većim koncentracijama u majčinom mlijeku kao lamotrigin, topiramat, primidon, levetiracetam.⁶⁰ Jedinu iznimku čine benzodiazepini i barbiturati koji mogu uzrokovati letargiju i iritabilnost, ali u tim slučajevima se svaka dva do tri tjedna mjere razine tih lijekova u krvi djeteta.² Svakako se preporučuje majkama na antiepileptičnoj terapiji dojiti jer prednosti dojenja (viši IQ, bolji kognitivni razvoj)⁶² nadilaze eventualne štetne posljedice koje nisu dokazane. Nakon nekog vremena se dijete može adaptirati na lijek u smislu da se brže razgrađuje i da ne ostaje nakupljen u tijelu.²

4. ZAKLJUČAK

Zbog svih svojih specifičnosti, trudnoća se u žene oboljele od epilepsije i dalje smatra rizičnom i neupitna je stroga kontrola i nadziranje kako majke, tako i djeteta kroz spomenuto razdoblje. Posebno treba naglasiti važnost planiranja trudnoće. Svaka žena oboljela od epilepsije, a u generativnoj dobi i u želji da zatrudni, bi trebala unaprijed razmišljati i biti u dogovoru sa epileptologom i ginekologom. Većina uredno kontroliranih trudnoća prođe normalnim tijekom, prirodnim putem i u terminu. Žene treba educirati o njihovoj bolesti, kako trudnoća utječe na bolest i obratno te koji antiepileptik bi bio najoptimalniji izbor za njih. Svakoj trudnici treba pristupiti individualno, razmotriti pozitivne i negativne strane terapije u pojedinom trimestru trudnoće. U prvom trimestru bi trebalo razmišljati o teratogenom učinku lijekova te izabrati onaj antiepileptik koji prema najnovijim istraživanjima uzrokuje najmanju stopu malformacija u fetusa, ali istovremeno u minimalno mogućoj dozi koja bi spriječila pojavu epileptičnih napadaja u majke. Uputiti trudnice da su specifična skupina i osvijestiti ih o važnosti učestalije kontrole i povećanog nadzora tokom perioda trudnoće. Iznimno je važno, zbog utjecaja trudnoće na farmakokinetiku antiepileptičnih lijekova, monitorirati koncentraciju lijekova kako bi se na vrijeme reagiralo i preveniralo epileptične napadaje koji mogu uzrokovati štetne i trajne posljedice na majku i dijete. Opstretičke i postpartalne komplikacije su moguće, ali ništa značajnije više nego u trudnica koje nisu opterećene bolesti. Iako trudnice sa epilepsijom trebaju biti svjesne težine svoje bolesti i komplikacije su uvijek moguće, ako se trudnoća planira i kontrolira, u visokom postotku će trudnoće proći bez napadaja i kao svaka uredna trudnoća žena bez epilepsije.

5. LITERATURA

- ¹ Hajnšek S. Epilepsije: klasifikacija i klinička slika. *Neurol. Croat.* 2010;59(1-2)
- ² Hajnšek S, Petelin Ž. Epilepsija- najnovije mogućnosti medikamentozne terapije. *Medix* 2014;111:138-148
- ³ Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, i sur. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol.* 2005;4(10):627-634
- ⁴ Brinar V i sur. *Neurologija za medicinare.* Brinar V, Hajnšek S, Lušić I, Bašić S. Paroksizmalni poremećaji svijesti. Medicinska Naklada, Zagreb 2009. str. 240-271
- ⁵ Annegers JF, Dubinsky S, Coan SP, i sur. The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in multiethnic; urban health maintenance organizations. *Epilepsia.* 1999;40(4):502-506
- ⁶ Amatniek JC, Hauser WA, DelCastillo-Castaneda C, i sur. Incidence and predictors of seizures in patients with Alzheimer's disease. *Epilepsia.* 2006;47(5):867-872
- ⁷ Hauser WA, Ng SK, Brust JC. Alcohol, seizures, and epilepsy. *Epilepsia.* 1988;29(Suppl2):66-78
- ⁸ Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, i sur. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol.* 2006;59(1):35-41
- ⁹ Li X, Breteler MM, de Bruyne MC, i sur. Vascular determinants of epilepsy: the Rotterdam Study. *Epilepsia.* 1997;32(11):1216-1220
- ¹⁰ Strafstrom CE, Rho JM. Pathophysiology of seizures and epilepsy. U: UpToDate, Pedley TA ur. UpToDate[Internet]. Eichler AF: UpToDate, 2015 [pristupljeno 11.5.2017.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
- ¹¹ Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J., Cross JH, Van Emde Boas W i sur. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676-685
- ¹² Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE i sur. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:522-530

- ¹³ Schachter SC. Evaluation and management of the first seizure in adults. U: UpToDate, Garcia P ur. UpToDate [Internet]. Eichler AF: UpToDate, 2017 [pristupljeno 11.5.2017.] Dostupno na: <http://uptodate.com>
- ¹⁴ Eugel J, Birbeck GL, Diop AG, Jain S, Palmini A. Epilepsy: Global Issues for the Practicing Neurologist [Internet]. 1.izd. World Federation of Neurology (US); 2005 [pristupljeno 11.5.2017.] Dostupno na: <http://www.demosmedpub.com>
- ¹⁵ Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. NEngl J Med 2000;342:314-319
- ¹⁶ Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. BMJ.2014;348:g254
- ¹⁷ Löscher W, Brandt C. Prevention or modification of epileptogenesis after brain insults: experimental approaches and translation research. Pharmacol Rev 2010;62:668-700
- ¹⁸ Löscher W, Klitgaard H, Twyman RE, Schmidt D. New avenues for antiepileptic drug discovery and development. Nat Rev Drug Discov 2013;12:757-76
- ¹⁹ Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW; MRC MESS Study group. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. Lancet Neurol. 2006;5(4):317-22
- ²⁰ Fischer RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, i sur. An operational clinical definition of epilepsy. Aavailable from www.ilae.org/Visitors/Centre/Documents/DefinitionofEpilepsy.pdf
- ²¹ Schmidt D. Drug treatment of epilepsy: options and limitations. Epilepsy Behav 2009;15:56-65
- ²² Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, i sur. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2010;51(6):1069-77
- ²³ Hajnšek S, Kovačević I, Petelin Ž. Epilepsija- terapijske smjernice. Neurol Croat. 2010;59(1-2):35-62
- ²⁴ Tudur Smith C, Marson AG, Chadwick DW, Williamson PR. Multiple treatment comparisons in epilepsy monotherapy trials. Trials. 2007;83:34
- ²⁵ Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. Epilepsy Behav 2005;7:S1-64

- ²⁶ Deckers CLP, Hekster YA, Keyser A, van Lier HJJ, Meinardi H, Reiner WO. Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia* 2001;42:1387-94
- ²⁷ Beghi E, Gatti G, Tonini C, Ben-Menachem E, Chadwick DW, Nikanorova M, i sur. Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug: a multicentre, randomized, pragmatic controlled trial. *Epilepsy Res* 2003;57:1-13
- ²⁸ Shorvon SD, Baulac TM, Cross H, Trinka E, Walker M; for the Task Force on Status Epilepticus of the ILAE. The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London colloquium on status epilepticus. *Epilepsia* 2008;49:2177-84
- ²⁹ Soma-Pillay P, Catherine NP, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27(2):89-94
- ³⁰ Đelmiš J, Orešković S i sur. Fetalna medicina i opstetricija. Škrablin S. Fiziološke promjene u tijelu trudnice- prilagodba na trudnoću. *Medicinska Naklada*, Zagreb 2014. str.120-124
- ³¹ Nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;103(4):803–814. American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) Practice Bulletin.
- ³² Castro LC, Hobel CJ, Gornbein J. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in normal and hypertensive pregnancies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(6):1642–1651
- ³³ Verberg MF, Gillot DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update.* 2005;11(5):527–539
- ³⁴ Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9(2):118-129
- ³⁵ Tomson T, Battino D.(2012) Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012;11:803-813
- ³⁶ Batino D, Tomson T, et al. *Epilepsia* 2013;54(9):1621-1627
- ³⁷ Reisinger T., Newman M., Loring D, Pennell P., Meador K. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;29:13-18
- ³⁸ Pennell P, Peng L, Newport D, Ritchie J, Koganti A, Holley D, i sur. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* 2008;70:2130-2136

- ³⁹ Tomson T, Battino D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and the puerperium. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:209-219
- ⁴⁰ Petrenaite V., Sabers A., Hansen-Schwartz J. Seizure deterioration in women treated with oxcarbazepine during pregnancy. *Epilepsy Res* 2009;84:245-249
- ⁴¹ Yerby M, Friel P, McCormick K. Antiepileptic drug disposition during pregnancy. *Neurology* 1992;42:12-16
- ⁴² Bacino CA. Birth defects: Approach to evaluation. U: UpToDate, Firth HV, Wilkins-Haug L. ur. UpToDate[Internet]. Tepas E: UpToDate, 2016 [pristupljeno 13.5.2017.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
- ⁴³ Clayton Smith J, Donnai D. Fetal Valproat syndrome *J Med Genet* 1995;32:724-727
- ⁴⁴ Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, i sur. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neural* 2011;10:609-17
- ⁴⁵ Đelmiš J, Orešković S i sur. Fetalna medicina i opstetricija. Đurić K. Biokemijski testovi probira fetalnih anomalija. Medicinska Naklada, Zagreb 2009. str. 95-108
- ⁴⁶ Lau TK, Chan MK, Lo PS, i sur. Clinical utility of noninvasive fetal trisomy (NIFTY) test—early experience. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(10):1856-9
- ⁴⁷ Yerby M. Clinical care of pregnant women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. *Epilepsia* 44 2003;(Suppl.3):33-40
- ⁴⁸ Harden C, Pennell P, Koppel B, Hovinga C, Gidal B, Meador K, i sur. Management issues for women with epilepsy- focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009b;50:1247-1255
- ⁴⁹ Betts T, Fox C Proactive preconception counseling for women with epilepsy- is it effective? *Seizure* 1999;8:322-327
- ⁵⁰ R.Finnel, September 2016, 12th European Congress on Epileptology, 11-15 September 2016, Prague

- ⁵¹ Đelmiš J, Orešković S i sur. Fetalna medicina i opstetricija. Ivanišević M. Fiziologija trudnoće i metabolizam hranjivih tvari. Medicinska Naklada, Zagreb 2009. str. 125-131
- ⁵² Kaaja E., Kaaja R., Hiilesmaa V. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in neonate. *Neurology* 2002;58:549-553
- ⁵³ MacDonald S., Bateman B., McElrath T., Hernandez-Diaz S. Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the United States. *JAMA Neurol* 2015;72:981-988
- ⁵⁴ Harden CL, Hopp J, Ting TY i sur. Management issues for women with epilepsy- Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009.
- ⁵⁵ Đelmiš J, Orešković S i sur. Fetalna medicina i opstetricija. Kasum M. Carski rez. Medicinska naklada, Zagreb 2009. str 612-619
- ⁵⁶ Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, Kalviainen R. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:186–92.
- ⁵⁷ Linton A, Peterson MR. Effect of preexisting chronic disease on primary cesarean delivery rates by race for births in U.S. military hospitals, 1999–2002. *Birth* 2004;31:165–75.
- ⁵⁸ Donaldson JO. Neurological disorders. In: SwietMD, editor. *Medical Disorders in Obstetric Practice*, 4th edn. London: Blackwell Science Ltd; 2002. pp. 486–9.
- ⁵⁹ Harden, C.L., Hopp, J., Ting, T.Y., Pennell, P.B., French, J.A., Hauser, W.A. et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009; 73: 126–132
- ⁶⁰ Harden CL, Hopp J, Ting TY i sur. Management issues for women with epilepsy- Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of

the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009.

⁶¹ Pennell P, Klein A, Browning N, Baker G, Clayton-Smith J, Kalayjian L, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on neonatal outcomes. *Epilepsy Behav* 2012;24:449-46

⁶² Meador K. Breastfeeding and antiepileptic drugs. *JAMA* 2014;311:1797-1798

6. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof.dr.sc. Željki Petelin Gadže na stručnoj pomoći, savjetima i idejama tijekom pisanja diplomskog rada.

Također se zahvaljujem svim profesorima Sveučilišnog Medicinskog fakulteta Zagreb na prijenosu znanja i iskustva tijekom šest godina studija.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima i bratu na neizmjernoj pomoći i strpljenju tijekom studiranja. Njihova potpora obilježila je moje studiranje i bez njih to ne bi bilo omogućeno.

7. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODACI

Ime i prezime:	Nika Benjak
Datum i mjesto rođenja:	5. listopada 1992., Varaždin
Adresa:	Zagorska 60, 42220 Novi Marof
Mobitel:	099 694 6294
E-mail:	nikabenjak@yahoo.com

OBRAZOVANJE

1999.-2007.	Osnovna škola Novi Marof
2007.-2011.	Prva gimnazija Varaždin
2011.-2017.	Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

DODATNE VJEŠTINE

Rad na računalu

Strani jezik: Engleski jezik- aktivno u govoru i pisanju